

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報 (A)

平4-503676

⑬ 公表 平成4年(1992)7月2日

⑭ Int. Cl.⁹ 識別記号 庁内整理番号 審査請求 未請求
A 61 K 9/127 T 7329-4C 予備審査請求 未請求 部門(区分) 3(2)
31/415 7475-4C
31/495 7252-4C※

(全4頁)

⑯ 発明の名称 医薬品

⑰ 特 願 平2-513870
⑱ 出 願 平2(1990)10月10日

⑲ 翻訳文提出日 平3(1991)6月25日
⑳ 国際出願 PCT/DE90/00776
㉑ 国際公開番号 WO91/06284
㉒ 国際公開日 平3(1991)5月16日

優先権主張 ㉓ 1989年10月27日 ㉔ ドイツ(DE) ㉕ P3936328.7

⑳ 発 明 者 レースリンク, ゲオルク ドイツ連邦共和国 1000 ベルリン 28 オラニエンブルガー シ
ヨセー 60 ツエー
㉖ 出 願 人 シェーリング アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国 ベルリン ウント ベルクカー メン (番地
なし)
㉗ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外2名
㉘ 指 定 国 A T (広域特許), B E (広域特許), C H (広域特許), D E (広域特許), D K (広域特許), E S (広域特許), F
I, F R (広域特許), G B (広域特許), G R (広域特許), H U, I T (広域特許), J P, L U (広域特許), N L
(広域特許), N O, S E (広域特許)

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. リボソーム中に包み込まれた抗アンドロゲン作用物質を含有することを特徴とする医薬品。
2. ローション、ゲルまたは軟膏の形の請求項1記載の医薬品。
3. アンドロゲン依存性疾患の局所的治療のための請求項1または2記載の医薬品。
4. リボソーム中に包み込まれたサイプロテロンアセテート、クロルマジノンアセテートまたは17α-プロピルメステロンを含有する請求項1から3までのいずれか1項記載の医薬品。
5. 作用物質として附加的にナカリボソーム中に包み込まれたコルチコイドを含有する請求項1から4までのいずれか1項記載の医薬品。

明 細 書

医 薬 品

本発明は、リボソーム中に包み込まれた抗アンドロゲン作用物質の含有量により特徴付けられる医薬品に関する。この医薬品は、特にローション、ゲル、または軟膏の形に調製され、特にアンドロゲン依存性疾患の局所的治療のために用いられる。

作用物質として、本発明による医薬品は、抗アンドロゲン作用のステロイド、ならびに、抗アンドロゲン作用を有する非ステロイドを含有することができる。適当な非ステロイドは、たとえばキメナジン (Cimetidine) またはケトコナゾール (Ketconazole) である。適当なステロイドは、特に、スピロノラクトン、クロルマジノンアセテートまたは5α-レダクターゼ阻害剤、たとえば17β-エチル-4-メチル-3-オキシ-4-アザ-5α-アンドロスタン-17β-カルボキサミド、(5α, 20R)-4-ジアザ-21-ヒドロキシ-20-メチル-プレグナ-3-オン、または、(4R)-5, 10-セコ-19-ノルプレグナ-4, 5-ジエン-3, 10, 20-トリオンである。共に述べて抗アンドロゲン作用ステロイドは、米国特許第3234093号、同第4344941号、同第4456620号、同第4558041号、同第

4565600号および特許4673673号明細書に記載されているようなものである。本発明の範囲内において、作用物質としてナイプロテロンアセテート(21-アセトキシ-6-クロロ-1,2-α-メチレン-4,6-ブレンダグエン-3,20-ジオン)または17-α-プロピルメステロン(17β-ヒドロキシ-1-α-メチル-17-α-β-プロピル-5-α-アンドロスタン-3-オン)を含有するような医薬品は今までに製造され、試験された。

女性のアンドロゲン依存性疾患、たとえばにきび、肥満症、アンドロゲン依存性脱毛症および多毛早熟症の治療のための抗アンドロゲン作用物質を含有する医薬品は公知である。ドイツ連邦共和国においてこの目的で使用される市販の医薬品は、抗アンドロゲン作用物質としてナイプロテロンアセテートまたはクロルマツノニアセテートを含有し、経口投与されている。

その抗アンドロゲン作用のため、この種の医薬品は、妊娠の間の治療、または男性のアンドロゲン依存性疾患、たとえば肥満症およびアンドロゲン依存性脱毛症の治療に使用することができたい。この経口投与する医薬品の適用性の制限および副作用を考慮して、局所的適用においてよい作用を生じさせる抗アンドロゲン作用物質を含有する医薬品を提供する必要性が生じた。

要するに、抗アンドロゲン作用物質をリボソーム中

に包み込んだ場合に、皮膚を通して所記作用物質の治療的に十分でかつ均等な透過速度を達成することが見出された。このように、主に、適用範囲における本発明の抗アンドロゲンレセプターについての作用を生じさせる局所適用可能な医薬品を提供することができる。全身的な副作用は、これにより回避されるか、または、最小限に留められる。作用物質がリボソーム中に包み込まれていることにより、わずかな量の作用物質を使用しても作用箇所での高い作用物質濃度を達成することができる。さらに言及すべきことは、リボソームに包み込まれた抗アンドロゲン作用物質は、長時間にわたり放出されたことである(substantiated release)。

リボソーム中に作用物質を包み込むために、当業者は公知の方法を使用することができる。たとえば抗アンドロゲン作用物質およびリボソーム形成物質を、有機溶剤中に溶かし、この溶液を水性に懸入し、場合により均一化した後に溶剤を留去することができる。通常は、作用物質1gあたり、5〜100倍の重量のリボソーム形成物質を使用する。

適当なリボソーム形成物質は、特にリン脂質、たとえばスフィンゴミエリン、プラスマロゲン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトールおよびカルジオリピンまたはこれらの脂質の混合物(Dr. Otto-Albert Neumaier; Reoapps Chemie-Lexikon;

Franch'sche Verlagshandlung, Stuttgart(DE) 2655, 3159, 3920 および 4045) およびリン脂質とコレステリンおよび/または荷電キャリアー、たとえばステアリンアミン、ステアリン酸またはジセチルホスフェートとの混合物である。この場合、水性に於いてリン脂質または混合物0.1〜40重量%、特に1〜20重量%が使用される。適当な混合物は、コレステリン約50重量%まで、および荷電キャリアー15重量%までを含有する。リン脂質または混合物および作用物質用の溶剤として、有利にメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、アセトン、クロロホルムおよびこれらの溶剤の混合物を使用する。

この脂質は酸化感受性であるため、この方法は不活性ガス雰囲気、たとえば窒素またはアルゴン下で実施され、得られた水性リボソーム溶液は酸化防止剤、たとえばアスコルビン酸ナトリウム、トコフェノールまたは亜硫酸水素ナトリウムを添加することにより安定化する。

さらに、混合せしめ剤を製造するために、この水性リボソーム溶液は、なお付加的に凝固剤、保存剤、界面活性剤または作用物質を含有してもよい。この種の混合せしめ剤は、たとえば、付加的になコルチコイド(たとえばヒドロコルチゾン、フルオコルチゾン、ジフルコルトロン、メチルプレドニゾンおよびこれらのエーテル、およびこれらのエーテルたとえばメ

ルプレドニゾンアセボネート)を含有している。

抗アンドロゲン作用物質をリボソーム中に包み込むことは、この種の公知の方法と同様の条件下で実施することができる(Pharmazin in unserer Zeit 11, 1982, 97-108; Pure Appl. Chem., 53, 1981, 2241-2254)。抗アンドロゲン作用物質を包み込む方法は、多量ラメラリボソームの製造、ならびに、単ラメラリボソームの製造に連している。

しかし、他方では、本発明による方法において、溶剤を留留によるのではなく、蒸発過程(Chem. Ing. Techn. 56, 1984, 514-521; J. of Membrane Sci., 39, 25-42; ドイツ連邦共和国特許出願公開第3312359号明細書)の公知方法を用いて、および、パーペーレーション(Swiss Chem. 10, 1988, 46-51; ACS Symposium 281, 1985, 467-478; Chem. Ing. Tech. 60, 1988, 590-603)を用いて除去してもよい。

こうして得られた作用物質含有リボソーム懸濁液は、適用可能なゲルを製造するために、必要な場合に水で希釈する、および/または、希釈剤、たとえばヒドロキシニチルセルロース、メチルセルロース、Aerosil®(製造元 Degussa AG, DE-6000 Frankfurt), Carbopol®(B.F. Goodrich Chem., USA 44131 Cleveland/Ohio)等を添加することができる。

他方では、たとえば、この懸濁液を液状乾燥機を用いて濃縮乾燥させ、得られた成分を軟膏基剤またはクリー

ムに均質混合することもできる。

仕上がった医薬品中での最適な作用物質濃度は、作用物質の種類および薬学的調製に依存し、個々の場合で適宜の予備試験で調査しなければならない。原則として、医薬品1gあたり抗アンドロゲン作用物質0.001~1 μ g、有利に0.01~0.5 μ gを使用する医薬品を適用する場合に十分である。

次に、本発明を実施例につき詳説する。

例1

(引き続く高圧均質化によるフィルム法)

PC S 100 (製造元 Lipoid KG, DE-Ludwigs-hafen) 2.0g、コレステリン0.2gおよび17 α -プロピルメステロン50 μ gを95%のエタノール100mlに溶かした。次いで、500mlの丸底フラスコ中で回転蒸発器で濃縮乾燥させた。引き続き、得られたリボソーム懸濁液を高圧ホモジナイザー (Microfluidizer[®], Firma Microfluid, Corp., USA) を用いて、400MPaで25℃で均質化し、0.2 μ mのフィルターを用いて濾過した。

得られたリボソーム懸濁液は、平均粒度93nmを有するリボソームを含有していた。ホスファチジルコリンの含量は、19.2 μ g/ml、包み込んだ作用物質の含量は0.46 μ g/mlであった。

この調製物は中程度の軟度のコンシステンシー有し、粘度数は、約30000 μ Pa \cdot sであった。この調製物中でリボソームはさらに水相に懸濁していた。これらは凝集しておらず、しかし相互干渉系により機械的に不動化しており、従って有利に相互に分離していた。

例5および6

(リボソームのリポゲルの製造)

例1および例2により製造したリボソーム懸濁液を凍結乾燥した。この乾燥したリボソームケーキをハンマーミルで粉砕し、生じた粉末を、仕上がった軟膏中の作用物質濃度が0.5 μ g/gになる程度で、酸化防止剤として2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (BHT) 0.02%を含有するワセリンからなる軟膏基剤に少しずつすり込んだ。

例7

(組合せ調製剤の製造)

PC S 100 (製造元 Lipoid KG, DE-Ludwigs-hafen) 2.0g、コレステリン0.2gおよび17 α -プロピルメステロン50 μ gおよびメチルプレドニソロン25 μ gを95%のエタノール100mlに溶かした。次いでこの溶液を500mlの丸底フラスコ中で回転蒸発器で濃縮乾燥させ、その際、固着皮膜がガラス壁に形成される。この固着皮膜を同量の水100ml

例2

(安定した逆相懸濁液)

PC E 100 (製造元 Lipoid KG, DE-Ludwigs-hafen) 2.5gおよびサイプロテロンアセテート0.2gを、ジエチルエーテル100mlに溶かした。これに0.015Mの水性Tri-HCl緩衝液 (pH 7.4) 50mlを添加し、この二相混合物を高圧ホモジナイザー (Microfluidizer[®], Firma Microfluid, Corp., USA) を用いて、400MPaで25℃で均質化した。生じたエマルジョンから回転蒸発器で4000Paで23℃でジエチルエーテルを除去し、0.45/mlのフィルターで濾過した。

得られたリボソーム懸濁液は、平均粒度250nmを有するリボソームを含有していた。ホスファチジルコリンの含量は48 μ g/ml、包み込んだ作用物質の含量は1.1 μ g/mlであった。

例3および4

(リボソームのヒドロゲルの製造)

例1および例2により製造したリボソーム懸濁液に、p-ヒドロキシベンジルメチルエステル0.18%およびp-ヒドロキシベンジルプロピルエステル0.02%およびヒドロキシエチルセルロース2%を添加し、5分間600rpmで、次いで短時間3000rpmで攪拌した。次いでこの混合物を24時間放置した。

で引き出した。引き続き、得られたリボソーム懸濁液を高圧ホモジナイザー (Microfluidizer[®], Firma Microfluid, Corp., USA) で、400MPaで、25℃で均質化し、0.2 μ mのフィルターで濾過した。

得られたリボソーム懸濁液は、平均粒度93nmを有するリボソームを含有していた。ホスファチジルコリン含量は19.2 μ g/ml、包み込んだ作用物質の含量は0.46 μ g/mlであった。

This agency has the primary responsibility for the proper handling of the information reported in the above-mentioned report. The information is being furnished to the Executive Office (EO) for the President of the United States. The Executive Office is not responsible for the proper handling of the information reported in the above-mentioned report.

[illegible]

Passport document date to search report	Passport date	Passport family (document)	Passport date
WO-A- 8901327	23-02-89	FR-A, B EP-A- 0379500	24-02-89 01-04-90
EP-A- 0240610	14-10-87	US-A- 4583021	03-06-85
WO-A- 8601402	13-03-86	CE-A, C CE-A- 3442857 AU-A- 4805085	24-04-86 22-05-86 24-03-85

For more facts about the new 1964 Oldsmobile, contact your Oldsmobile Dealer or write to Oldsmobile Division, General Motors Corp., P.O. Box 1148, Lansing, Michigan 48906.

第1頁の続き

⑤Int. Cl. '9

識別記号

厅内整理番号

A 61 K 31/565
31/57
31/585
45/00

AED

7252-4 C
7252-4 C
7252-4 C
8415-4 C

⑦発 明 者 ザクセ, アンドレアス

ドイツ連邦共和国 1000 ベルリン 10 ポンヘファー ウーフア
— 8

⑦発 明 者 リートウル、ユツタ

ドイツ連邦共和国 1000 ベルリン 19 フリートベルクシュトラ
ーセ 21

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成10年(1998)1月13日

【公表番号】特表平4-503676
 【公表日】平成4年(1992)7月2日
 【年通号数】
 【出願番号】特願平2-513870
 【国際特許分類第6版】

A61K 9/127
 31/415
 31/495
 31/565
 31/57
 31/585
 45/00 AED

【F1】

A61K 9/127 T 7329-4C
 31/415 9454-4C
 31/495 9454-4C
 31/565 9454-4C
 31/57 9454-4C
 31/585 9454-4C
 45/00 AED 8615-4C

手続補正書

平成9年7月23日

特許庁長官殿

1. 事件の表示
平成2年特許第513870号
2. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
名称 シューリング アクナエングビルシャフト

3. 代理人
住 所 〒105 東京都港区新橋2丁目7番4号
西新橋20ビル 10階
ドクトル・シンデルキヤ法律事務所
電話 03(3503)3303(代表)
氏 名 (E19)弁護士 矢野 敏 雄

4. 補正により増加する請求項の数 0

5. 補正対象書類名
明細書及び請求の範囲

6. 補正対象項目名
明細書及び請求の範囲

7. 補正の内容

- (1) 請求の範囲を斜線の通り補正する。
- (2) 明細書第2頁6行の「17α-プロゲステロン」を「17α-プロゲステロン」と補正する。

請求の範囲

1. リボソーム中に包み込まれた抗アンドロゲン作用物質を含有することを特徴とする医薬品。
2. ローション、ゲルまたは軟膏の形の請求項1記載の医薬品。
3. アンドロゲン依存性疾患の局所的治療のための請求項1または2記載の医薬品。
4. リボソーム中に包み込まれたサイプロテロンアセテート、クロルマジノンアセテートまたは17α-プロゲステロンを含有する請求項1から3までのいずれか1項記載の医薬品。
5. 作用物質として付加的に抗リボソーム中に包み込まれたコルチコイドを含有する請求項1から4までのいずれか1項記載の医薬品。